

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 10 月 13 日 (13.10.2005)

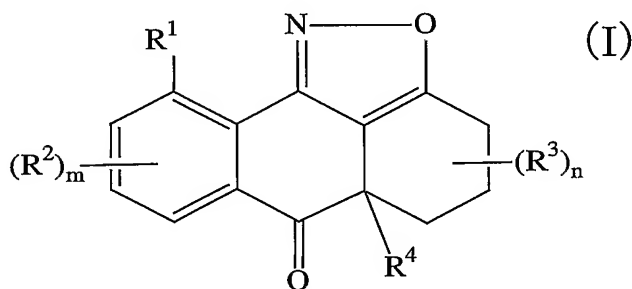
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/095422 A1

- (51) 国際特許分類: C07F 7/18 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004723
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 10 日 (10.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2004-067741 2004 年 3 月 10 日 (10.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3320012 埼玉県川口市本町四丁目 1 番 8 号 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 啓介 (SUZUKI, Keisuke) [JP/JP]; 〒2320061 神奈川県横浜市南区大岡 3-34-49 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 小林 浩, 外 (KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: POLYCYCLIC KETONE COMPOUND AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 多環性ケトン化合物及びその製造方法



represents hydrogen, halogeno, cyano, nitro, etc.; m is an integer of 0-3; and n is an integer of 0-6. Also provided is a process for producing the polycyclic ketone compound.

(57) Abstract: A polycyclic compound; and a technique by which a compound having a quaternary asymmetric carbon atom in an internuclear position can be stereoselectively synthesized. The polycyclic compound is a polycyclic ketone compound represented by the following general formula (I): wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, hydroxy, halogeno, optionally substituted silyloxy, etc.; R<sup>2</sup>'s may be the same or different and each independently represents halogeno, hydroxy, cyano, nitro, optionally substituted amino, etc.; R<sup>3</sup>'s may be the same or different and each independently represents halogeno, hydroxy, optionally substituted C<sub>1-10</sub> alkoxycarbonyl, etc.; R<sup>4</sup>

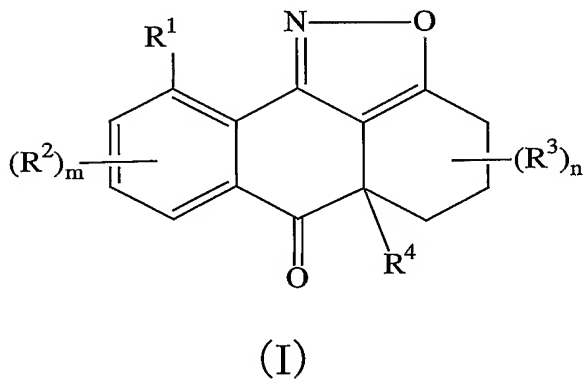
[続葉有]



## (57) 要約:

多環性化合物に関して、核間位に第4級不斉炭素原子を有する化合物を立体選択的に合成する手法を提供することができる。

本発明の課題は、下記一般式 (I) :



(I)

(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基等を示し；R<sup>2</sup>はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基等を形成し；R<sup>3</sup>はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシカルボニル基等を形成し；R<sup>4</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等を示し；mは0～3の整数を示し；そしてnは0～6の整数を示す)で示される多環性ケトン化合物、およびその製造方法によって達成される。

## 明 細 書

## 多環性ケトン化合物及びその製造方法

## 5 技術分野

本発明は、選択的に得られた $\alpha$ -ケトールに対し種々のアルキル金属を付加させると、それぞれ対応する付加体が、高い立体選択性で得られることに関する。また、酸性条件下における転移反応によって、イソオキサゾール骨格を有する化合物及びアントラキノン骨格等を有する多環性ケトン化合物の合成法に関する。本発明は、多環性ケトン化合物を有する医薬化合物、農薬化合物、染料化合物およびその製造方法に関する。

## 背景技術

従来、多環性化合物に関して、核間位に第4級不斉炭素原子を有する化合物を立体選択的に合成する手法は極めて少なく、ほとんど知られていない。

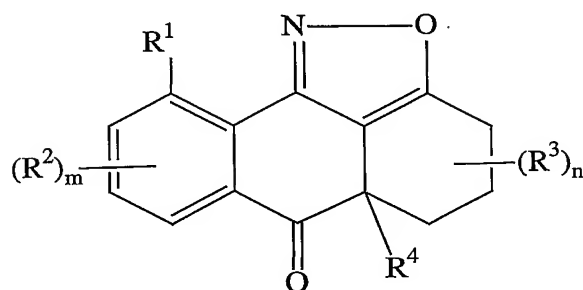
また、各種の生理活性化合物や機能性材料には、しばしば多環性化合物が含まれている。例えば、ある置換アントラキノン化合物は、従来、染料として知られている。例えば、アントラキノンの $\alpha$ 位にアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基を有し、その他の位置にスルホン酸基を有する化合物はアントラキノン系酸性染料として公知である。より具体的には、アントラキノンアイリスR、アントラキノンバイオレットRN、3RN、アントラキノンブルーRXO、アントラシアニンなどが染料として製造・販売されている。また、ある種のアントラキノン化合物は、抗腫瘍剤、写真材料としての用途が見出されている。

このようにアントラキノン骨格等を有する多環性ケトン化合物は、種々の工業的に有用な用途を有するものの、反応条件、反応段階数、適用範囲などの点で満足すべき合成方法は必ずしも多くない。そこで、種々のアントラキノン骨格等を有する多環性ケトン化合物を立体選択的に合成する方法が望まれていた。

# 発明の開示

本発明者らは、アントラキノン骨格等を有する多環性ケトン化合物を合成する方法について種々検討した結果、例えば生理活性天然有機化合物等に見られる、アントラキノン骨格等を有する多環性ケトン化合物を立体選択的に高収率に合成できることを見出した。

即ち、本発明の第1の態様は、下記一般式（I）：



(I)

（式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

$R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

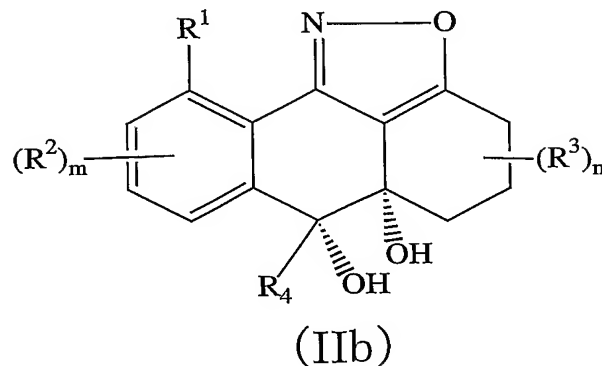
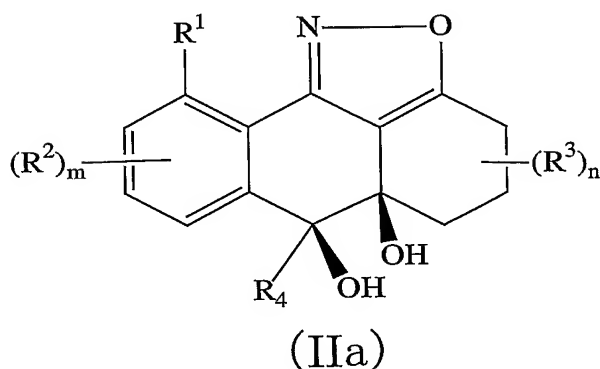
$R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

$R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1$

～C<sub>10</sub>アシル基、置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>炭化水素基を示し；

mは0～3の整数を示し；そしてnは0～6の整数を示す)で示される多環性ケトン化合物を製造する製造方法であつて、

5 下記式 (II a) 又は (II b)：



10 (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m及びnは上記と同様である)で示される化合物を、酸性条件下で処理することを特徴とする多環化合物製造方法である。

また、本発明の第1の態様における前記処理は触媒の存在下で行うことが好ましい。その触媒としては、好ましくは、ルイス酸、プロトン酸、及びこれらの混合物から選ばれる。また、前記プロトン酸は、塩化水素等の鉱酸、アルカンスルホン酸

15 、カルボン酸、及びこれらの混合物から選ばれることが好ましい。また、前記アルカンスルホン酸としては、トリフルオロメタンスルホン酸(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H)であることが好ましい。

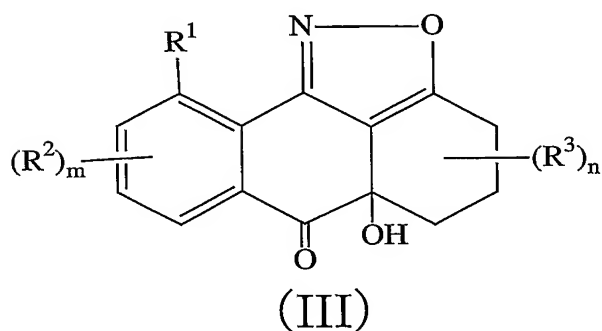
本発明の第1の態様において、－78℃～150℃の温度で、0.1時間～50時間処理されることが好ましく、－30℃～40℃の温度で、1時間～20時間処

20 理されることがさらに好ましい。

本発明の第1の態様において、前記溶媒が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエ

タン及びこれらの混合物から選ばれることが好ましい。

本発明の第2の態様は、下記一般式（III）：



5

（式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

- 10  $R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4
- 15 ～6員環の炭化水素基を形成し；

$R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

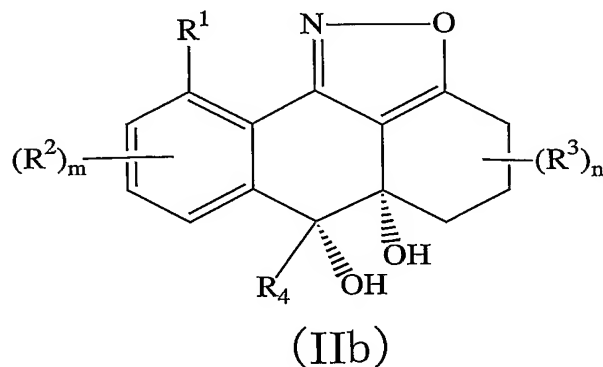
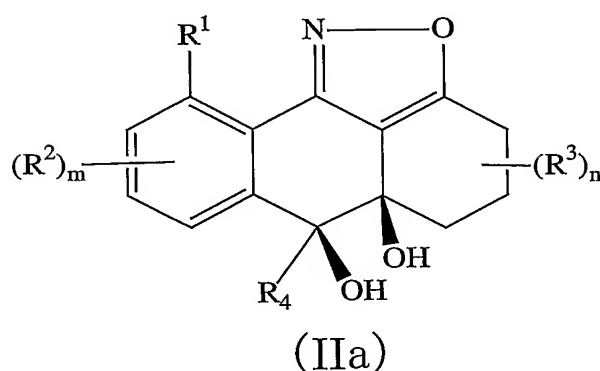
- 20 mは0～3の整数を示し；そしてnは0～6の整数を示す）で示される化合物を下記式（IV）



（式中、Mは金属を示し、 $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基

、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示す)で示される化合物の存在下での処理することを含む製造方法を用いて、下記式(IIa)又は(IIb)：

5



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び $n$ は上記と同様である)

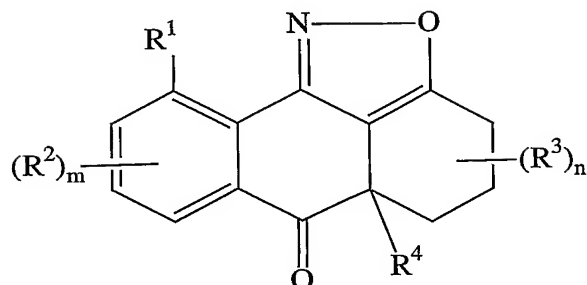
で示される化合物を製造する製造方法である。

- 10 また、本発明の第2の態様において、上記一般式(IIa)又は(IIb) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び $n$ は上記と同様である)で示される化合物が単一の異性体として得られる。

- 本発明の第2の態様において、上記一般式(IIa)又は(IIb) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び $n$ は上記と同様である)で示される化合物が、  
 15  $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ の温度で、0.01時間～5時間処理されて製造されることが好ましく、  
 $-100^\circ\text{C} \sim -20^\circ\text{C}$ の温度で、0.05時間～1時間処理されることがさらに好ましい。

- 本発明の第2の態様において、上記一般式(IIa)又は(IIb) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び $n$ は上記と同様である)で示される化合物を製造する  
 20 ための処理で用いられる前記溶媒が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン及びこれらの混合物から選ばれる製造方法を提供する。

本発明の第3の態様は、下記一般式(I)：



(I)

5

(式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

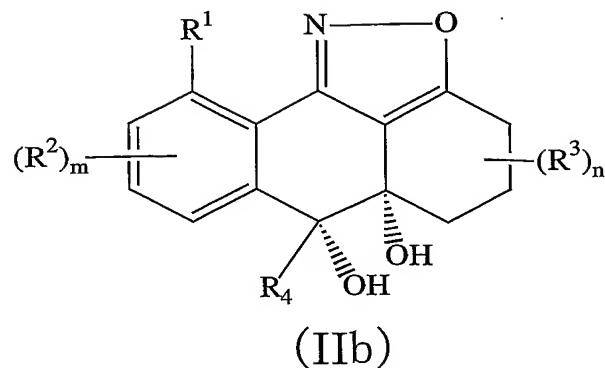
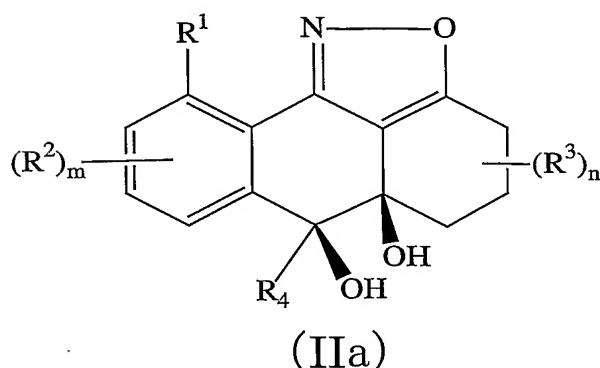
10  $R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

15  $R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

20  $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を形成し； $m$ は0～2の整数； $n$ が0～4の整数を示す)で示される多環性ケトン化合物である。



本発明の第4の態様は、下記一般式 (IIa) 又は (IIb) :



- (式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ
- 5 基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；
- $R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてい
- 10 もよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；
- $R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていても
- 15 よい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；
- $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェ
- 20 ニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基で示され； $m$ は0～2の整数； $n$ が0～4の整数を示す)で示される多環性化合物である。

本発明において、好ましくは、 $R^1$ は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基

であり；より好ましくは、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基又は $C_1 \sim C_5$ アルコキシ $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基であり；さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、メトキシ基又はメトキシメトキシ基である。

- 5      また、本発明において、好ましくは、 $R^2$ は、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6  
10   員環の炭化水素基であり；より好ましくは、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に  
15   6員環の炭化水素基であり；さらに好ましくは、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基又は $C_1 \sim C_3$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に縮合ベンゼン環である。

- また、本発明において、好ましくは、 $R^3$ は、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アル  
20   コキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6員環の炭化水素基であり；より好ましくは、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示し、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基であり；  
25   さらに好ましくは、それぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に縮合シクロヘキシル環である。

また、本発明において、好ましくは、 $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換さ

れていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルケニル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキニル基は置換されてもよいフェニル基であり；より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_5$ アルケニル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキニル基、又は置換されてもよいフェニル基であり；さらに好ましくは、置換されてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基、ビニル基、フェニル基又はトリル基である。

5 本発明において、好ましくは、Mは、リチウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム又は亜鉛等の金属である。

本発明において、mは具体的には0～2の整数；より具体的には、0又は1である。nは具体的には0～4の整数であり、より具体的には0～3の整数、さらに具体的には0又は1である。

15 本明細書中、「 $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基」は、飽和若しくは不飽和の非環式であってもよいし、飽和若しくは不飽和の環式であってもよい炭化水素基をいい、非環式の場合には、線状でもよいし、枝分かれしていてもよい。 $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基としては、例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル基、 $C_3 \sim C_{20}$ アリル基、 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルジエニル基、 $C_4 \sim C_{20}$ ポリエニル基、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール基、 $C_6 \sim C_{20}$ アルキルアリール基、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアルキル基、 $C_4 \sim C_{20}$ シクロアルキル基、 $C_4 \sim C_{20}$ シクロアルケニル基、 $(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基などが挙げられる。

20 本発明で用いられる $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基としては、より具体的には、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル基、 $C_3 \sim C_{10}$ アリル基、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキルジエニル基、 $C_4 \sim C_{10}$ ポリエニル基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、 $C_6 \sim C_{12}$ アルキルアリール基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールアルキル基、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル基などが挙げられる。

25 本明細書中、「アルキル基」とは、線状でもよいし、枝分かれしてもよいアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

本明細書中、「アルケニル基」としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられ、具体的には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、1, 3-オクタジエニル、2-ノネニル、1, 3-ノナジエニル、2-デセニル等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、1～3個の3重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルキニル基が挙げられ、具体的には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、1-オクチニル、6-メチル-1-ヘプチニル、2-デシニル等が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3～10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。低級シクロアルキル基としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。

「アルコキシ基」とは、アルキル基が結合したオキシ基をいい、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル、バレリル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル等が挙げられる。

「アリール基」としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基などのナフチル基、2-インデニル基などのインデニル基、2-アンスリル基などのアンスリル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基などのトリル基、ビフェニル基などが挙げられる。

「シリルオキシ基」としては、例えば、ジメチルシリルオキシ、ジエチルシリル

オキシ、トリメチルシリルオキシ、トリエチルシリルオキシ、トリメトキシシリル  
 オキシ、トリエトキシシリルオキシ、ジフェニルメチルシリルオキシ、トリフェニ  
 ルシリルオキシ、トリフェノキシシリルオキシ、ジメチルメトキシシリルオキシ、  
 ジメチルフェノキシシリルオキシ、メチルメトキシフェニルオキシなどが挙げられ  
 5 る。

「複素環基」としては、例えば1～3個の窒素原子、酸素原子および／または硫  
 黄原子を含有する5～7員環の飽和複素環基または不飽和複素環基が挙げられる。  
 飽和複素環基としては、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラゾリジ  
 ニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チアモルホリニル、ピペラ  
 10 ジニルが挙げられる。不飽和複素環基としては、例えば、フリル、チエニル、イン  
 ドリル、イソチアゾリル等が挙げられる。

「4～6員環の炭化水素基」としては、例えば、シクロブチル、シクロペンチル  
 、シクロヘキシル、フェニル等が挙げられる。

また、炭化水素基、複素環基などに置換され得る基としては、例えば、ハロゲン  
 15 原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化  
 されているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されているもよい $C_{3-6}$ シクロア  
 ルキル基、ハロゲン化されているもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されてい  
 てもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アルキル  
 アミノ基（例、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピ  
 20 ルアミノ基、ブチルアミノ基など）、ジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例、ジメチル  
 アミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、エチルメ  
 チルアミノ基など）、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハロゲン化さ  
 れているもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、  
 メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、t e r  
 25 tーブトキシカルボニル基など）、モノー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基（例、メ  
 チルカルバモイル基、エチルカルバモイル基など）、ジー $C_{1-6}$ アルキルカルバモ  
 イル基（例、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカ  
 ルバモイル基など）、ハロゲン化されているもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、  
 ホルミルアミノ基、ハロゲン化されているもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド基、

$C_{1-6}$ アルコキシカルボキサミド基（例、メトキシカルボキサミド基、エトキシカルボキサミド基、プロポキシカルボキサミド基、ブトキシカルボキサミド基など）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基など）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ基、  
5 プロパノイルオキシ基など）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、プロポキシカルボニルオキシ基、ブトキシカルボニルオキシ基など）、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基など）、  
ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ基（例、ジメチルカルバモイルオキシ基、  
10 ジエチルカルバモイルオキシ基など）などが挙げられる。これらの置換基が置換される数は特に限定されないが、例えば、これらの置換基は1～5、より具体的には1～3個置換される。

本発明の反応は、触媒的に進行できる。また、本発明によれば、高度に官能基化  
15 された多環性ケトン化合物を提供でき、各種の天然物合成、特に芳香環と脂環式構造を併せ持つ化合物の合成に有用である。

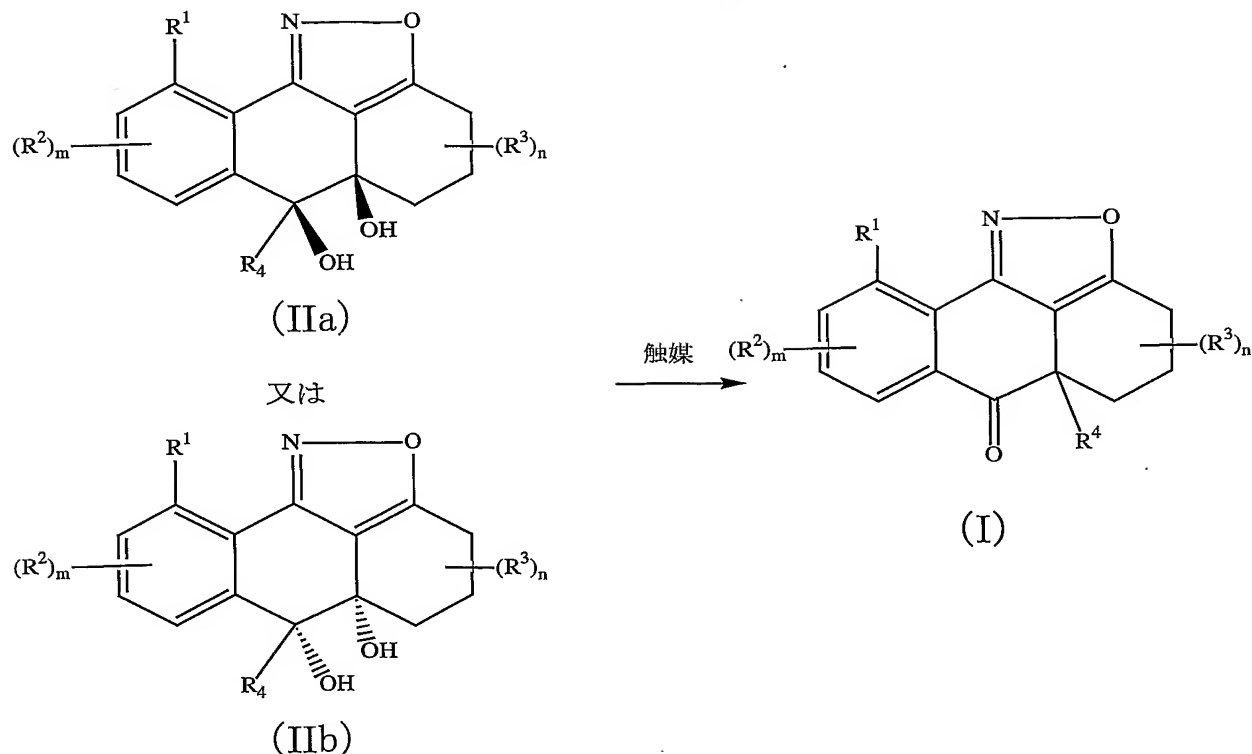
さらに、本発明の反応は高い立体選択性を有する反応であるから、出発物質における不斉情報を最終生成物の光学純度に反映することができることを見出した。

## 20 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の製造方法についてより詳細に説明する。

本発明の多環性化合物は、例えば、下記スキーム1に示す方法によって製造できる。

### スキーム1



(上記式中、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び $n$ は上記と同意義を示す)

上記スキーム 1 において、一般式 (II a) 又は一般式 (II b) で示される化合物  
 5 を、酸性条件下で、触媒存在下で処理するとピナコール型等の転移反応が進行し、  
 核間位の水酸基がアルキル基に置換された一般式 (I) で示される化合物が得られ  
 る。この際、一般式 (II a) と一般式 (II b) とのどちらか一方を選択することによ  
 って、 $R^4$ の結合する方向を決定することができる。

ここで用いられる好適な触媒は、酸であることが好ましい。例えば、酸として、  
 10 ルイス酸、プロトン酸、及びこれらの混合物から選ばれることが好ましい。また、  
 前記プロトン酸として、塩化水素等の鉱酸、アルカンスルホン酸、カルボン酸、及  
 びこれらの混合物等から選ばれることが好ましい。また、前記アルカンスルホン酸  
 として、トリフルオロメタンスルホン酸が用いられることが好ましい。前記酸の使  
 用量は、上記一般式 (II a) 又は (II b) で示される化合物 1 モルに対し、0. 0  
 15 5～0. 4 モル、好ましくは 0. 0 5～0. 2 モルである。

この反応は、溶媒の不存在下または反応に不活性な溶媒中で行なわれる。この反  
 応で用いられ得る反応に不活性な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、

テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これらの溶媒のうち、1,1-ジクロロエチレンが好適に用いられる。

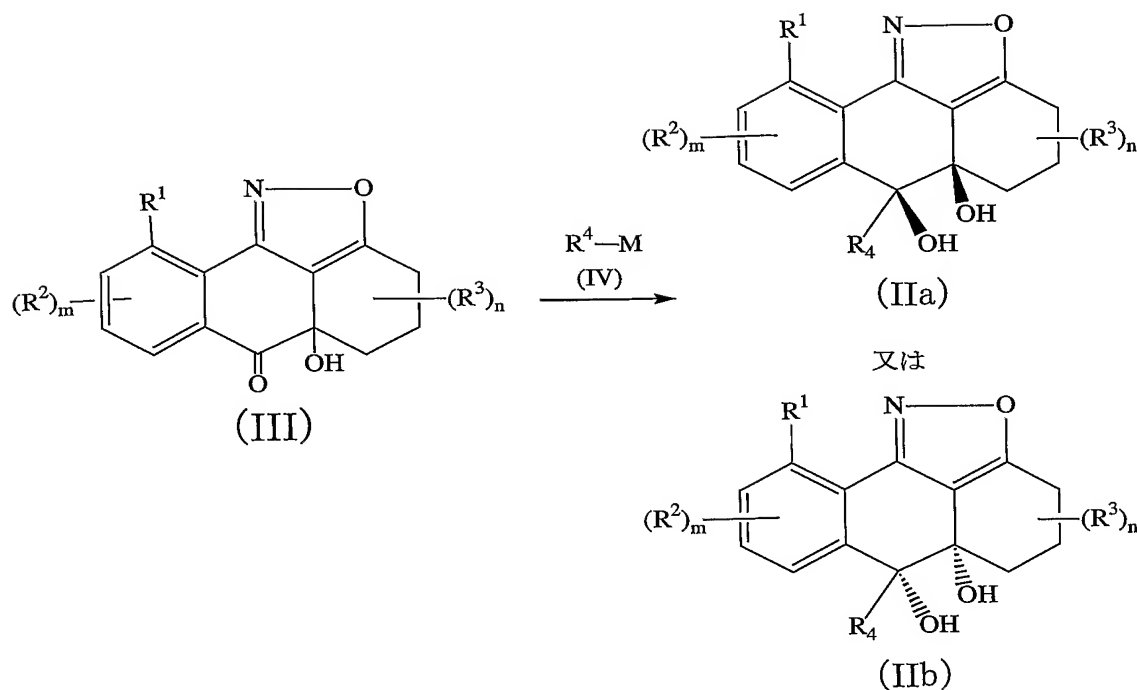
上記反応は、例えば、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で、0.1時間～50時間、好ましくは、0.1時間～5時間行われる。この反応は、通常、常圧で行われるが、必要に応じて減圧下または加圧下で行うことができる。

10      このようにして得られた反応混合物から、必要に応じて、例えば、各種クロマトグラフィーなどの分離手段によって目的とする式 (Ia) 又は (Ib) の化合物を単離することができる。

15      上記スキーム 1 において用いられた上記一般式 (IIa) 又は (IIb) で示される化合物は、公知であるか、あるいは下記スキーム 2 の方法によって合成することができる。

#### スキーム 2





(上記式中、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $M$ 、 $m$ 及び $n$ は上記と同意義を示す)

上記スキーム2において、一般式 (II a) 又は (II b) で示される化合物は、一般式 (III) で示される化合物にアルキル金属を付加させると、それぞれに対応する付加体 ( $R^4$ ) が高い立体選択性で得られる。一般式 (IV) で示される  $R^4-M$  の存在下で、溶媒不存在下または反応に不活性な溶媒中で反応させることによって得ることができる。 $R^4-M$ の使用量は、上記一般式 (III) で示される化合物1モルに対し、約2～5モル、好ましくは約2～3モルである。

この反応で用いられ得る反応に不活性な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1，4-ジオキサン、1，2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。上記反応においては、テトラヒドロフラン溶媒が好ましく用いられる。

上記反応は、例えば、 $-120^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-100^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ の温度で、0.01時間～5時間、好ましくは、0.05時間～1時間行われる。この反応は、通常、常圧で行われるが、必要に応じて減圧下または加圧下で行うこ

とができる。

このようにして得られた反応混合物から、必要に応じて、例えば、各種クロマトグラフィーなどの分離手段によって、上記一般式 (I I) で示される化合物を得ることができる。

- 5      以上のようにして得られる本発明、上記一般式 (I) で示される多環性ケトン化合物は、公知の方法に基づいてさらに化学修飾することによって、有用な医薬化合物、農薬化合物、染料化合物、写真材料用化合物などに変換することができる。

### 実施例

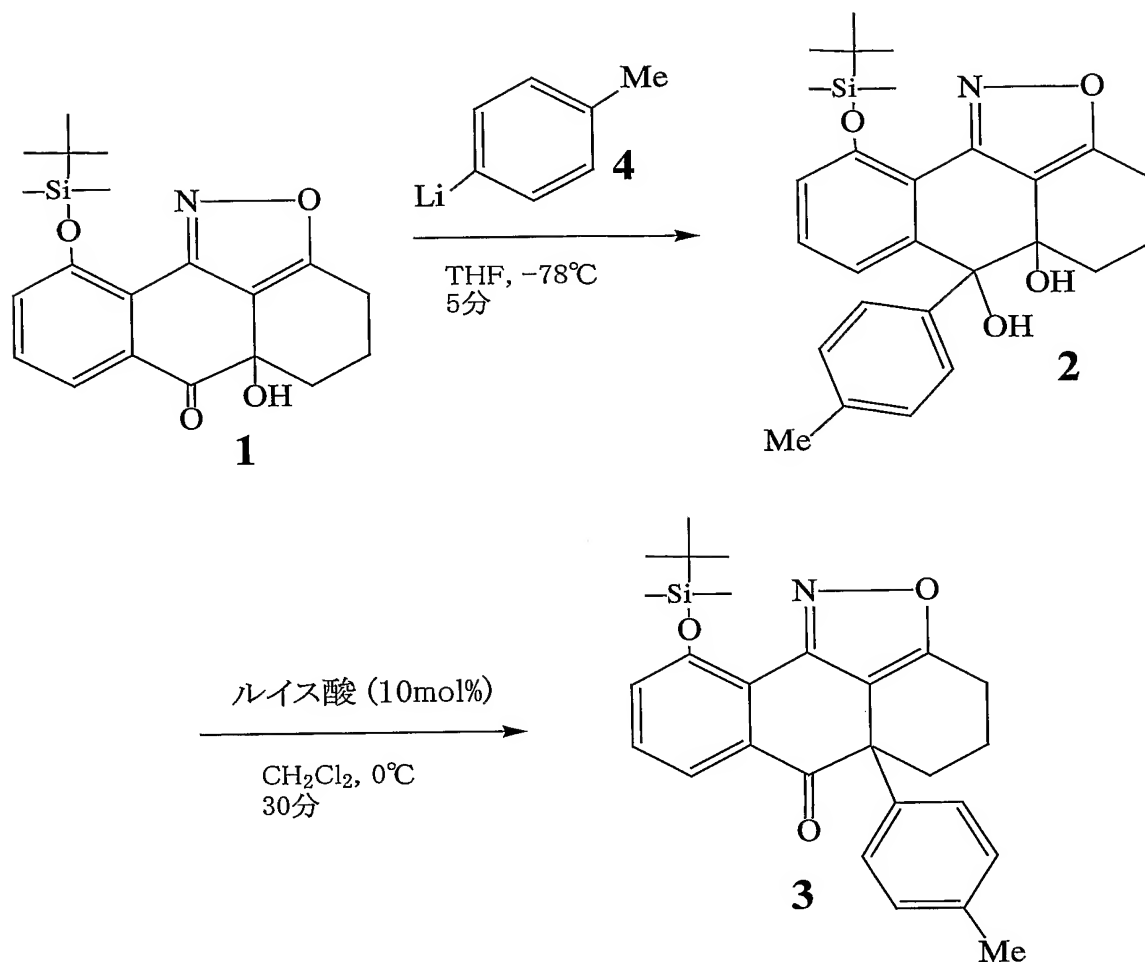
- 10      以下、本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明は、下記の実施例に制限されるものではない。

#### [実施例 1]

(5a-(4-メチルフェニル)-10-(2,2-ジメチルエチル)ジメチルシリルオキシ-6-オキソ-3,4,5,5a-テトラヒドロアントラ[9,1-cd]isoxazole) の合成

- 15      ケトン 3 ( (5a-(4-メチルフェニル)-10-(2,2-ジメチルエチル)ジメチルシリルオキシ-6-オキソ-3,4,5,5a-テトラヒドロアントラ[9,1-cd]isoxazole ) )  
     ( 5a-(4-methylphenyl)-10-(2,2-dimethylethyl)dimethylsililoxy-6-oxo-3,4,5,5a-tetrahydroanthra[9,1-cd]isoxazole ) は、下記の示す反応によって製造される。即ち、  
     ケトン 3 は、ケトール 1 ( 10-(2,2-ジメチルエチル)ジメチルシリルオキシ-5a-ヒドロキシ-6-オキソ-3,4,5,5a-テトラヒドロアントラ[9,1-cd]イソキサゾール )  
     ( 10-(2,2-dimethylethyl)dimethylsililoxy-5a-hydroxy-6-oxo-3,4,5,5a-tetrahydroanthra[9,1-cd]isoxazole ) に p-トリルリチウム 4 を反応させて、ジオール 2  
     ( 10-(2,2-ジメチルエチル)ジメチルシリルオキシ-5a,6-ジヒドロキシ-6-(4-メチルフェニル)-3,4,5,5a-テトラヒドロアントラ[9,1-cd]イソキサゾール )  
     ( 10-(2,2-dimethylethyl)dimethylsililoxy-5a,6-dihydroxy-6-(4-methylphenyl)-3,4,5,5a-tetrahydroanthra[9,1-cd]isoxazole ) を製造させる工程 (第 1 工程) 、および、  
     ルイス酸を触媒として、ジオール 2 をピナコール型の転移反応が進行し、核間位の水酸基がアルキル基に置換されたケトン 3 を合成する工程 (第 2 工程) を経て製造される。

以下に、それらの2つの工程を、下記の反応式にしたがって説明する。



5

### 第1工程

4-ブロモトルエン (0.52 mL,  $d=1.39 \text{ g/mL}$ , 4.2 mmol) の THF 溶液 (5.0 mL) を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、*n*-ブチルリチウム (2.4 mL, 1.6 M hexane solution, 3.8 mmol) を加えた。そのままの温度で 20 分攪拌し、*p*-トリルリチウム 4 を合成した。当該溶液に、ケトール 1 (475 mg, 1.28 mmol) の THF 溶液 (5.0 mL) を 10 分かけて加えた。5 分攪拌した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、反応を停止した。

生成物を酢酸エチルで 2 回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別したのち、ろ液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル =86/14)で精製し、白色固体としてジオール 2 (546 mg, 92%) を得た。

得られたジオール 2 の物理化学性状は下記の通りである。

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ,, 7.43 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.29 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 6.89–7.05 (m, 5H), 4.07 (s, 1 H), 2.77 (dd, 1 H,  $J = 17.6, 4.7$  Hz), 2.33–2.45 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.00–2.14 (m, 2 H), 1.90–1.99 (m, 2 H), 1.09 (s, 9 H), 0.36 (s, 3H), 0.29 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ,, 169.6, 154.7, 153.1, 147.3, 138.3, 136.8, 131.7, 128.6, 126.2, 121.4, 119.2, 116.5, 113.7, 80.7, 70.5, 28.8, 25.9, 22.2, 20.9, 18.8,  
10 18.5, –3.9, –4.0; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_4$ : C, 72.46; H, 6.08, Found: C, 72.58; H, 6.21.

## 第 2 工程

ジオール 2 (83.1 mg, 0.179 mmol) の塩化メチレン溶液 (1.5 mL) を  $0^\circ\text{C}$  に冷却した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体の塩化メチレン溶液 (0.10 mL, 0.18 M, 0.018 mmol) をゆっくりと加えた。そのままの温度で 30 分撹拌した後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止した。

生成物を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別したのち、ろ液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル =90/10) で精製し、白色固体として、ケトン 3 (79.4 mg, 99%) を得た

得られたケトン 3 の物理化学性状は下記の通りである。

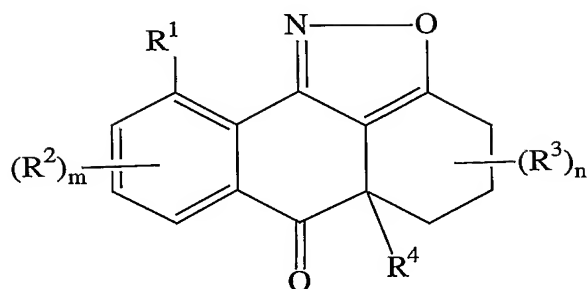
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ,, 7.45 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.26 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.10 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.10 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.03 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 2.86 (dd, 1 H,  $J = 18.0, 6.2$  Hz), 2.68 (ddd, 1 H,  $J = 18.0, 11.2, 6.6$  Hz), 2.50–2.58 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.97–2.05 (m, 1 H), 1.90 (dd, 1 H,  $J = 13.2, 2.7$  Hz), 1.52–1.66 (m, 1 H), 1.07 (s, 9 H), 0.28 (s, 3H), 0.26 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ,, 198.6, 168.0, 154.0, 152.7, 137.4, 135.9, 134.5, 130.8, 129.3, 127.3, 125.4, 122.1, 120.5, 113.7, 51.4, 31.8, 25.9, 22.0, 20.9, 18.5, 18.1, –4.08, –4.13; IR 3010, 2947, 2927, 2856, 1701,  
30 1666, 1571, 1454, 1267, 1241, 1001, 966, 835, 811, 785, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

産業上の利用可能性

- 本発明の製造方法を用いることによって、多様な置換基を立体選択的に導入することができるため、医薬化合物、農薬化合物、染料化合物、写真材料用化合物等を
- 5 合成するための有用な中間体およびその製造方法を提供することができる。さらには、材料科学の分野にも貢献できるものである。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記一般式 (I) :



(I)

5

(式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

10  $R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

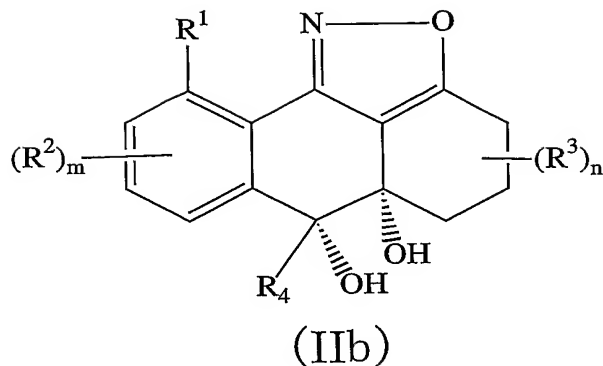
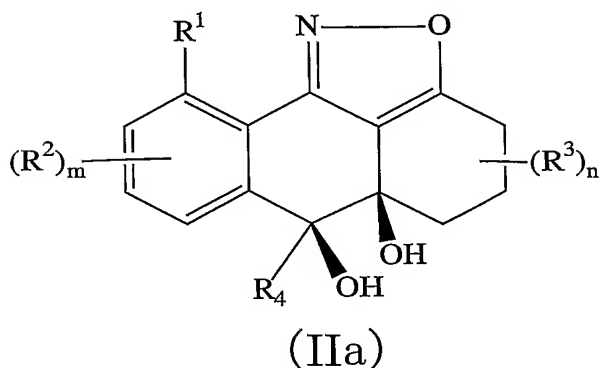
15  $R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

20  $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

$m$ は0～3の整数を示し；そして $n$ は0～6の整数を示す)で示される多環性ケト

ン化合物を製造する製造方法であって、

下記式 (I I a) 又は (I I b) :



5

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び $n$ は上記と同様である) で示される化合物を、酸性条件下で処理することを特徴とする多環化合物製造方法。

10      2. 触媒の存在下で、前記処理を行う前記請求項 1 に記載の製造方法。

3. 前記触媒が、ルイス酸、プロトン酸、及びこれらの混合物から選ばれる前記請求項 1 に記載の製造方法。

15      4. 前記プロトン酸が、塩化水素等の鉱酸、アルカンスルホン酸、カルボン酸、及びこれらの混合物から選ばれる前記請求項 3 に記載の製造方法。

5.  $-78^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$  の温度で、0.1 時間～50 時間処理される前記請求項 1 に記載の製造方法。

20

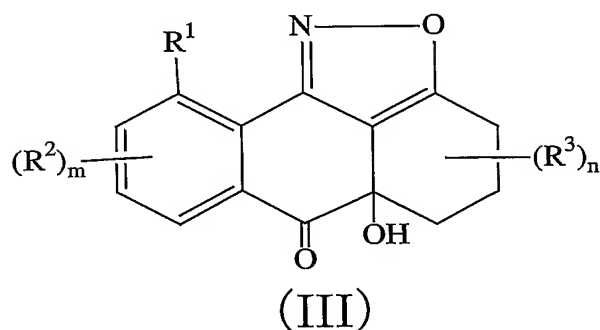
6.  $-30^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で、1 時間～20 時間処理される前記請求項 1 に記載の製造方法。

7. 前記溶媒が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエー

テル、ジクロロメタン、クロロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン及びこれらの混合物から選ばれる前記請求項 1 に記載の製造方法。

5

8. 下記一般式 (I I I) :



10 (式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

$R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

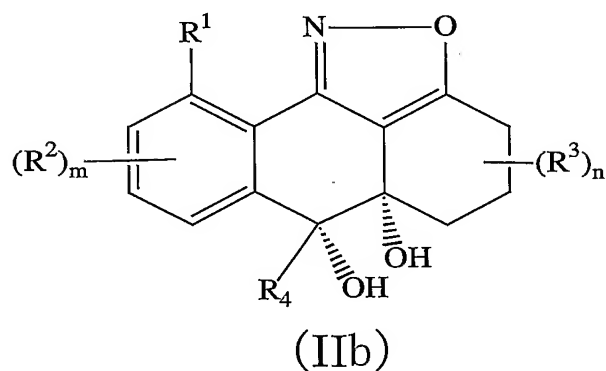
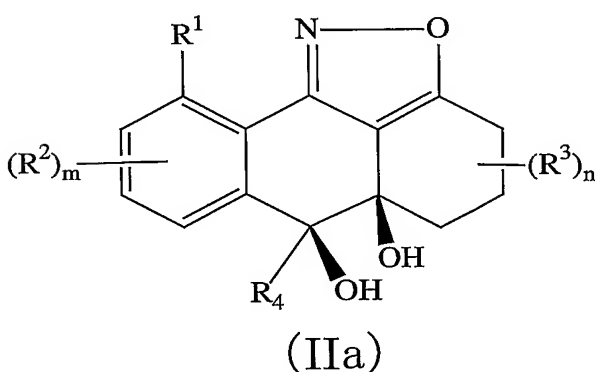
15  $R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

20  $m$ は0～3の整数を示し；そして $n$ は0～6の整数を示す)で示される化合物を下記式 (I V)





(式中、Mは金属を示し、 $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示す)で示される化合物の存在下での処理することを含む製造方法を用いて、下記式 (IIa) 又は (IIb) :

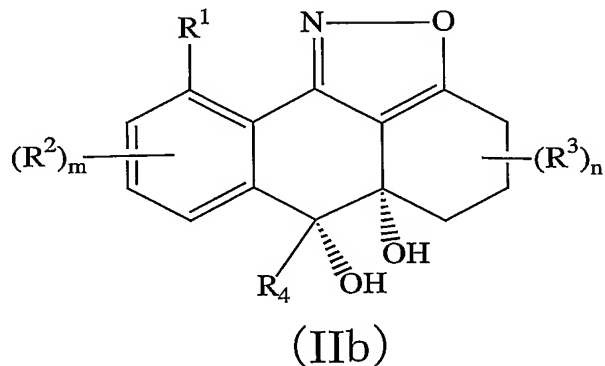
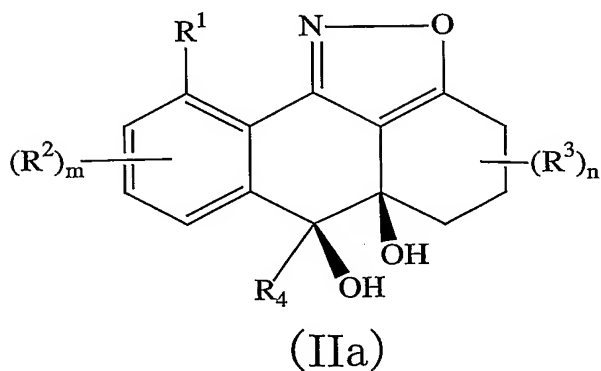


10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、m及びnは上記と同様である)で示される化合物を製造する製造方法。

9. 下記式 (IIa) 又は (IIb) :

15



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、m及びnは上記と同様である)で示される化合物

が単一の異性体として得られる、前記請求項 8 に記載の製造方法。

10. 上記式 (I I a) 又は (I I b) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び  
 $n$ は上記と同様である) で示される化合物が、 $-120^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で、0.

5 01時間～5時間処理されて製造される前記請求項 7 に記載の製造方法。

11. 上記式 (I I a) 又は (I I b) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び  
 $n$ は上記と同様である) で示される化合物が、 $-100^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ の温度で、0  
. 05時間～1時間処理される前記請求項 8 に記載の製造方法。

10

12. 上記式 (I I a) 又は (I I b) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び  
 $n$ は上記と同様である) で示される化合物の製造において、前記溶媒が、メタノー  
ル、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロ  
ロエチレン、ジクロロエチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニト  
15 リル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド及びジメチルケトン、水、1, 4-ジオキサ  
ン、1, 2-ジメトキシエタン及びこれらの混合物から選ばれる前記請求項 8 に記  
載の製造方法。

20

13.  $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ  
基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基を示し； $R^2$ はそれぞれ互い  
に独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ  
基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基、  
置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$   
0 アシル基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されてい  
てもよい5～6員環の炭化水素基を形成し； $R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一ま  
たは異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$   
アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示す  
25 か、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6  
員環の炭化水素基を形成し； $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていても

よいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキニル基は置換されてもよいフェニル基を示し；Mは金属を示し；

- 5 mは0～2の整数を示し；そしてnは0～4の整数を示す前記請求項1又は8に記載の製造方法。

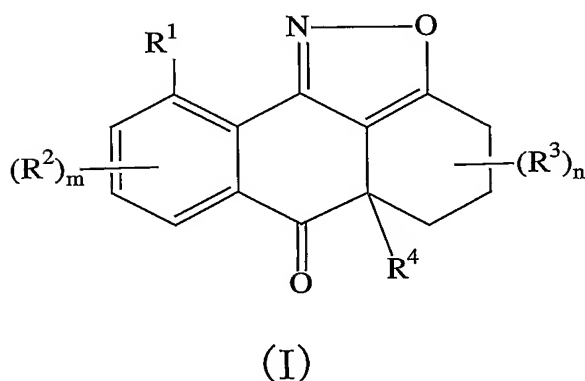
- 1 4.  $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基又は $C_1 \sim C_5$ アルコキシ $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基を示し； $R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基を形成し； $R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を示し、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基を形成し； $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキニル基、又は置換されてもよいフェニル基を示し；Mは、リチウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム又は亜鉛を示し；mは0又は1を示し；そしてnは0～3の整数を示す前記請求項1又は8に記載の製造方法。

- 1 5.  $R^1$ は水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、メトキシ基又はメトキシメトキシ基； $R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基又は $C_1 \sim C_3$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に縮合ベンゼン環を形成し； $R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、又は置換されていてもよ

い  $C_1 \sim C_3$  アルキル基を示すか、あるいは2個の  $R^3$  が隣接する炭素原子と共に縮合シクロヘキシル環を形成し； $R^4$  は置換されてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキル基、ビニル基、フェニル基又はトリル基を示し；Mは、リチウムを示し；mは0又は1を示し；そしてnは0又は1を示す前記請求項1又は8に記載の製造方法。

5

16. 下記一般式 (I)：



10 (式中、 $R^1$  は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ基又は置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{20}$  炭化水素基を示し；

$R^2$  はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{10}$  アシル基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{20}$  炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の  $R^2$  が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

15  $R^3$  はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい  $C_6 \sim C_{20}$  炭化水素基を示すか、あるいは2個の  $R^3$  が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

20  $R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい  $C_6 \sim C_{20}$  炭化水素基を示すか、あるいは2個の  $R^4$  が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

$R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシ基、置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{10}$  アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい  $C_6 \sim C_{20}$  炭化水素基を示すか、あるいは2個の  $R^4$  が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

～C<sub>10</sub>アシル基、置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>炭化水素基を形成し；mは0～2の整数；nが0～4の整数を示す）で示される多環性ケトン化合物。

- 5      17. R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基を示し；R<sup>2</sup>はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>炭化水素基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>1</sub>
- 10      <sub>0</sub>アシル基を示すか、あるいは2個のR<sup>2</sup>が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6員環の炭化水素基を形成し；R<sup>3</sup>はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基を示すか、あるいは2個のR<sup>3</sup>が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい5～6
- 15      員環の炭化水素基を形成し；R<sup>4</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アシル基、置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、又は置換されてもよいフェニル基を示し；mは0～2の整数；nが0～4の整数を示す前記請求項16に記載の多環性ケトン化合物。

20

18. R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ基又はC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ基を示し；R<sup>2</sup>はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基を示す
- 25      か、あるいは2個のR<sup>2</sup>が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基を形成し；R<sup>3</sup>はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基を示し、あるいは2個のR<sup>3</sup>が隣接する炭素原子と共に6員環の炭化水素基を形成し；R<sup>4</sup>は、水素原子、ハロゲン

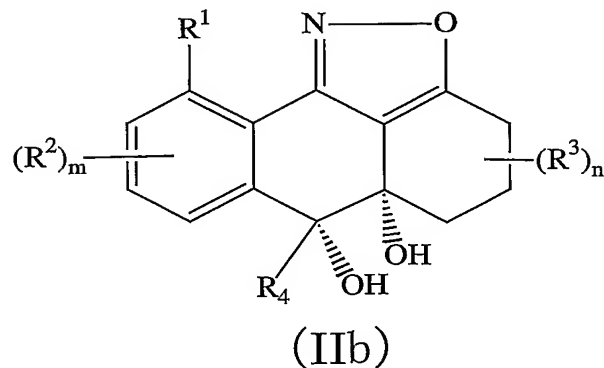
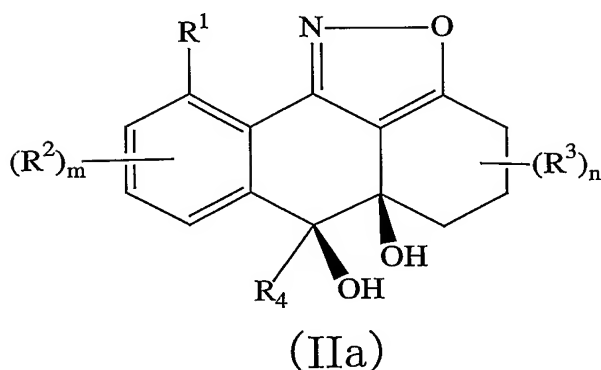
原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキル基、又は置換されてもよいフェニル基を示し； $m$ は0又は1を示し；そして $n$ は0～3の整数を示す前記請求項16に記載の多環性ケトン化合物。

5

19.  $R^1$ は水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、メトキシ基又はメトキシメトキシ基； $R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基又は $C_1 \sim C_3$ アルキル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に縮合ベンゼン環を形成し； $R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に縮合シクロヘキシル環を形成し； $R^4$ は置換されてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基又はトリル基を示し； $m$ は0又は1を示し；そして $n$ は0又は1を示す前記請求項16に

15 記載の多環性ケトン化合物。

20. 下記式 (IIa) 又は (IIb) :



20

(式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよいシリルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示し；

$R^2$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基

、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基又は置換されていてもよい5～7員環の複素環基を示すか、あるいは2個の $R^2$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4

5 ～6員環の炭化水素基を形成し；

$R^3$ はそれぞれ互いに独立し、同一または異なってもよい、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 炭化水素基を示すか、あるいは2個の $R^3$ が隣接する炭素原子と共に、置換されていてもよい4～6員環の炭化水素基を形成し；

10  $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アシル基、置換されてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基で示され； $m$ は0～2の整数； $n$ が0～4の整数を示す）で示される多環性化合物。

15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004723

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> C07F7/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> C07F7/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 52-82415 A (Hoechst AG.), 09 July, 1977 (09.07.77), Claims & BE 849869 A & DE 2558813 A & NL 7614408 A & FR 2336708 A & CA 1058943 A & GB 1576217 A	16-19 1-15, 20
X A	JP 52-83369 A (Hoechst AG.), 12 July, 1977 (12.07.77), Claims & BE 849868 A & DE 2558812 A & NL 7614410 A & FR 2400222 A & CA 1088057 A & GB 1576218 A & US 4101327 A	16-19 1-15, 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
09 August, 2005 (09.08.05)Date of mailing of the international search report  
30 August, 2005 (30.08.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004723

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2002/066450 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.), 29 August, 2002 (29.08.02), Claims & US 2003-073732 A1 & EP 1363891 A2 & AU 2002251936 A1 & US 2004-092562 A1 & JP 2004-526711 A1	16-19 1-15,20
X A	WO 2003/099221 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.), 04 December, 2003 (04.12.03), Claims & US 2004-034084 A1 & EP 1507528 A2 & AU 2003256259 A1	16-19 1-15,20
X A	WO 2003/102151 A2 (DELGENE CORP.), 11 December, 2003 (11.12.03), Claims & US 2004-028660 A1 & EP 1525308 A2 & AU 2003231950 A1 & KR 2005008757 A	16-19 1-15,20

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C 0 7 F 7 / 1 8

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C 0 7 F 7 / 1 8

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 52-82415 A (ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト) 1977.07.09 特許請求の範囲 & BE 849869 A & DE 2558813 A & NL 7614408 A & FR 2336708 A & CA 1058943 A & GB 1576217 A	16-19 1-15, 20
X A	JP 52-83369 A (ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト) 1977.07.12 特許請求の範囲 & BE 849868 A & DE 2558812 A & NL 7614410 A & FR 2400222 A & CA 1088057 A & GB 1576218 A & US 4101327 A	16-19 1-15, 20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.08.2005

国際調査報告の発送日

30.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山田 泰之

4H

8720

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 2002/066450 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.) 2002. 08. 29 CLAIMS & US 2003-073732 A1 & EP 1363891 A2 & AU 2002251936 A1 & US 2004-092562 A1 & JP 2004-526711 A1	16-19 1-15, 20
X A	WO 2003/099221 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.) 2003. 12. 04 CLAIMS & US 2004-034084 A1 & EP 1507528 A2 & AU 2003256259 A1	16-19 1-15, 20
X A	WO 2003/102151 A2 (CELGENE CORPORATION) 2003. 12. 11 CLAIMS & US 2004-028660 A1 & EP 1525308 A2 & AU 2003231950 A1 & KR 2005008757 A	16-19 1-15, 20